

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.

Some articles are subject to the author's copyrights.

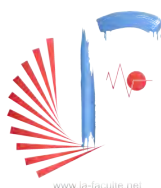
Our team does not own copyrights for the most content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to be in contact with all authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com to settle the situation.

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



Fonctions de L'APPAREIL DE GOLGI

O Glycosylation : concerne les protéines solubles et membranaires

Elle a lieu dans les saccules *medians* et trans et se déroule comme suit :

- Complexation d'un sucre (galactose , NANA...) a un nucléotide comme UDP(uridine diphosphate) dans le hyaloplasme
- déphosphorylation UDP en UMP sous l'action d'un nucléoside diP
- transfert du sucre par une O glycosyl transférase sur l'oxygène porte par serine ou thr de la protéine. Cette dernière est dite Oglycosylée (protéine mature)

Remarque : A la différence des oligosaccharides N les oligosaccharides O lies sont bâtis progressivement ose par ose sur la protéine.

Phosphorylation des hydrolases acides

R1: les hydrolases sont des glycoprotéines

Elle a lieu dans les saccules *cis* et se déroule comme suit :

- une N acétyl glucosamine phospho transférase (GlcNacPtransferase) accroche un residu N acetyl glucosamine phosphatase(GlcNacP) au carbone 6 des mannoses : séquence signal de phosphorylation
 - une N acétyl glucosamine phosphoglucosidase libère le GlcNac
- Par la suite les enzymes porteurs de M6P (mannose 6 phosphate) sont transportés jusqu'au Golgi trans ou ils sont reconnus par le récepteur M6P (glycoprotéines transmb)

Les hydrolases fixées sur leur récepteur bourgeonnent du TGN sont adressées a endosome, vacuoles autophagique ou phagosomes (cas des macrophages). Vacuole autophagique = citerne du TGN qui englobe le matériel sénescant cellulaires (organites non fonctionnels: Golgi, mitochondrie ...)

Sulfatation des protéines destinées à la matrice extracellulaire

Elle a lieu dans les saccules *trans* et se déroule comme suit :

- le PAPS (phospho adénosine phospho sulfate) synthétisé dans le hyaloplasme traverse la membrane du saccule par une perméase
- transfert du radical sulfate aux *sucres* ou a certains aa tel que la *tyr* de la protéine soluble **comme glycoaminoglycane, protéoglycane et glycoprotéines.**

Clivage protéolytique concerne hormones polypeptidiques et nombreux neuropeptides.

Ces molécules synthétisées sous forme de longues chaînes peptidiques sont dépourvues d'activité biologique. Par l'action de peptidases elles deviennent biologiquement actives. Ex maturation de la pro insuline en insuline dans le trans Golgi, maturation qui se poursuit dans les grains de sécrétion.

Autophagie

TGN contribue à englober le matériel sénescant par séquestration (mitochondrie, ribosomes... non fonctionnels) Par la suite des vésicules a hydrolases fusionnent pour hydrolyser le contenu. Les molécules issues de cette hydrolyse peuvent être restituées au hyaloplasme et recyclées.

Réservoir de calcium

COMMUNICATIONS ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS DU SE

Elles reposent sur un flux bidirectionnel de vésicules. Celui de la voie de l'exocytose (biosynthèse et sécrétion) ~~nomme~~ flux mb vectoriel centrifuge. Celui de la voie endocytose (nutritive, infection, signalisation) ~~nomme~~ flux mb vectoriel centripète. Quelque soit le flux emprunte les transports entre les

compartiments les v-SNAR du compartiment donneur et des T-SNAR du compartiment receveur pour l'arrimage des vésicules (accrochage) schéma 11 p70

LE SYSTEME ENDOMEMBRANNAIRE

NOM	RÉPARTITION ENDOPLASMIQUE GROSSE	RÉPARTITION ENDOPLASMIQUE PETITE	FONCTIONS
Lysosomes	Près du noyau ; abondants dans cellules embryonnaires, mitotiques, cellules pancréatiques exocrines <i>absent chez les hématies et procaryotes</i>	Près du REG ; abondants dans cellules nerveuses et glandulaires <i>- absent chez les hématies et procaryotes</i> <i>28 % (SD) et en coupe p. 43</i>	- A proximité de l'endosome et du TGN - Sacs golgiens - Abondantes dans cellules phagocytaires et glandulaires (pancréatiques, hépatiques...) - Absentes chez hématies et procaryotes.
Cytosol	Cavités aplatis (cisternes) ; canalicules et vésicules limitées par une membrane tristratifiée. Chaque cisterne présente une face hyaloplasmique pourvue de ribosomes et une face luminale Certaines cisternes sont en continuité avec l'enveloppe nucléaire <i>De dernier sacculle du REG face à l'AG ne porte pas de ribosomes (face lisse), il bourgeonne en vésicule de transport pour constituer l'ERGIC.</i>	Ensemble de dictyosomes (20 en moyenne) et vésicules. Un dictyosome est un empilement de 4 à 10 saccules incurvés à bords dilatés limités par une membrane tristratifiée ; les saccules sont séparés par une bande hyaloplasmique. <i>la coupe transversale d'un saccule ressemble à un X</i> Cette organisation est assurée par les interactions membranaires des saccules et MT, MF d'actine et protéines associées. <i>MT = microtubules</i> Les drogues dépolymérisantes (colchicine) désorganisent l'appareil de Golgi. Chaque dictyosome est polarisé et subdivisé en 3 régions fonctionnelles : - face Cis ou CGN ou proximale (face d'entrée) alimentée par l'ERGIC à l'aide de vésicules et de tubules - face médiane saccules médians - face trans ou distale (face de sortie) qui correspond au dernier sacculle du dictyosome ; il est en continuité avec le TGN. Les vésicules de taille variable sont classées en 2 types : - vésicules de transition provenant de l'ERGIC entre le REG et la face Cis - vésicules de transport situées sur la face trans et bourgeonnant du TGN recouvertes de clathrine ou de coatomères. • Celles à revêtement de clathrine sont classées en fonction de leur diamètre et de leur contenu en : - Vésicules de 200 à 400nm à contenu dense nommées <i>vésicules ou grains de sécrétion</i> ; elles sont destinées à une <i>exocytose régulée</i> . - Vésicules de 0.1 à 0.2 µm à contenu homogène appelées <i>vésicules à hydrolases</i> destinées au compartiment <i>endosomal</i> et évoluant en lysosomes. • Celles à revêtement de coatomères sont destinées à une <i>exocytose constitutive</i> .	Organite hyaloplasmique sphérique ou ovale limité par une cytomembrane et contenant dans sa matrice des enzymes dites hydrolases car actives en présence de molécules d'eau (pH acide).

Composition chimique	Membranes	Comme la membrane plasmique mais pauvre en glucides, cholestérol et riche en acides gras insaturés ce qui induit une importante fluidité membranaire. Les glucides sont présents sur la face luminale : asymétrie structurale. <i>les molécules riches en polichlor (P&A) + autres molécules (voir schéma)</i> Protéines surtout enzymatiques : - glycosyl transférase - glycosylases (N glycosylation) - PDI et BiP (acquisition de la configuration définitive)	Comme la membrane plasmique mais les glucides sont en quantité négligeable ; la fluidité est moins importante que REG. Les protéines membranaires spécifiques sont : - <i>Sacculés-Gis</i> : phosphotransférases (phosphorylation des enzymes lysosomales) - <i>Sacculés trans</i> : nucléoside diphosphatase et glycosyl transférase (O glycosylation) ; sulfotransférases (sulfatation des composants de la matrice extracellulaire) et protéases (maturation des produits de sécrétion) - <i>TGN</i> : récepteurs M6P	Composée de lipides et une trentaine de protéines différentes <i>en majorité glycoprotéiques portant sur leur domaine cytosolique un signal d'adressage à ce compartiment.</i> Elles sont classées en 4 groupes : - des glycoprotéines structurales utilisées comme marqueurs de ce compartiment tel Lamp1, Lamp2 et Lamp 3, - des ATPases-H⁺ dépendantes (pompes à protons) - des perméases d'importation - des perméases d'exportation (Schéma 12 couleur).
	Matrice	Contenu des cavités variable spécifique à chaque type cellulaire : <i>la LC6 est</i> - plasmocytes <i>en humeur</i> : - fibroblastes <i>procollagène</i> - acini pancréatique = protéines enzymatiques digestives	Contenu des cavités identique à celui du REG mais enrichi en polysaccharides	contient plus de 60 glycoprotéines enzymatiques solubles dites hydrolases différentes (protéases, des nucléases, des lipases..) <i>portant du mannose 6 phosphate</i> Elles sont capables de lyser toutes les molécules d'origine cytoplasmique ou absorbées par la cellule. Ces enzymes sont inactives à pH 7 (présence du manteau de clathrine) et deviennent actives lorsque le pH devient acide ; 4 à 5 (absence du manteau) :

O Glycosylation : concerne les protéines solubles et membranaires (p 69)

Elle a lieu dans les saccules médians et trans et se déroule comme suit :

- Complexation d'un sucre (galactose, NANA...) à un nucléotide comme UDP(uridine diphosphate) dans le hyaloplasme
- déphosphorylation UDP en UMP sous l'action d'un nucléoside diphosphate
- transfert du sucre par une O glycosyl transférase sur l'oxygène porté par sérine ou thr de la protéine. Cette dernière est dite Oglycosylée (protéine mature)

Remarque : A la différence des oligosaccharides N liés, les oligosaccharides O liés sont bâtis progressivement ose par ose sur la protéine.

Phosphorylation des hydrolases acides

Elle a lieu dans les saccules cis et se déroule comme suit :

- une N acetyl glucosamine phospho transférase (GlcNacPtransférase) accroche un résidu N acetyl glucosamine phosphatase (GlcNacP) au carbone 6 des mannoses : séquence signal de phosphorylation
- une N acetyl glucosamine phosphoglycosidase libère le GlcNac

Par la suite les enzymes porteurs de M6P (mannose 6 phosphate) sont transportés jusqu'au Golgi trans où ils sont reconnus par le récepteur M6P (glycoprotéines transmb) (planche IV)

Les hydrolases fixées sur leur récepteur bourgeonnent du TGN sont adressées à endosome, vacuoles autophagique ou phagosomes (cas des macrophages). Vacuole autophagique = citerne du TGN qui englobe le matériel sénescant cellulaires (organites non fonctionnels. Golgi, mitochondrie ...)

Sulfatation des protéines destinées à la matrice extracellulaire

Elle a lieu dans les saccules trans et se déroule comme suit :

- le PAPS (phospho adénosine phospho sulfate) synthétisé dans le hyaloplasme traverse la membrane du saccule par une perméase
- transfert du radical sulfate aux sucres ou à certains aa tel que la tyr de la protéine soluble comme glycoaminoglycane, protéoglycane et glycoprotéines.

Clivage protéolytique concerne hormones polypeptidiques et nombreux neuropeptides.

Ces molécules synthétisées sous forme de longues chaînes peptidiques sont dépourvues d'activité biologique. Par l'action de peptidases elles deviennent biologiquement actives. Ex maturation de la pro insuline en insuline dans le trans Golgi, maturation qui se poursuit dans les grains de sécrétion.

Autophagie

TGN contribue à englober le matériel sénescant par séquestration (mitochondrie, ribosomes... non fonctionnels) Par la suite des vésicules à hydrolases fusionnent pour hydrolyser le contenu. Les molécules issues de cette hydrolyse peuvent être restituées au hyaloplasme et recyclées.

COMMUNICATIONS ENTRE LES DIFFÉRENTS COMPARTIMENTS DU SE

Elles reposent sur un flux bidirectionnel de vésicules. Celui de la voie de l'exocytose (biosynthèse et sécrétion) nommé flux mb vectoriel centrifuge. Celui de la voie endocytose (nutritive, infection, signalisation) nommé flux mb vectoriel centripète. Quelque soit le flux emprunté les transports entre les compartiments nécessitent des Vnares du compartiment donneur et des Tsnares du compartiment receveur pour l'accostage ou l'arrimage des vésicules (voir schéma 11 couleur)

Descriptif du réticulum endoplasmique rugueux (REG) et ses fonctions :

Répartition cellulaire	Toutes les cellules eucaryotes, abondant chez les cellules embryonnaires, cancéreuses, acineuses...
Localisation cellulaire	Près du noyau.
Techniques d'étude	MET, technique de coupes minces cytologiques, contraste positif.
Ultrastructure	- Ensemble de citernes entourées par des cytomembranes, et communiquent entre elles par des canalicules. - La MB du REG est en communication avec la Mb externe de l'enveloppe nucléaire, et la lumière est en communication avec l'espace inter-membranaire de l'enveloppe nucléaire. - La face cytoplasmique de la Mb du REG est attachée aux ribosomes - La face liminale est associée à des chaînes glucidiques.
Technique d'isolement :	Homogénat cellulaire $\xrightarrow{3 \text{ UCD et } 1 \text{ UGD}}$ microsomes rugueux + détergent $\xrightarrow{\text{UCD}}$ culot de vésicules lisses du REG et un surnageant de ribosomes
Composition biochimique	1- <u>La membrane REG</u> : <u>Au MET</u> : tristratifiée, asymétrique et d'épaisseur 60 Å. <u>Composition</u> : 30% lipides exp : dolichol. Avec un % en cholestérol, % en AG insaturés, la fluidité est ↑ 70% protéines exp : complexe translocon, récepteur de l'SRP, peptidase signal, pompe Ca⁺⁺, canaux Ca⁺⁺ voltage et ligands dépendants, PDI (protéine dissulfo-isomérase), perméases, glucosidases, N-glycosyl transférase... 2- <u>Lumière REG</u> : riche en Ca⁺⁺, protéines chaperonnes (Bip), PDI, protéases et le produit de synthèse.
Rôles :	1- <u>Synthèse et translocation des protéines solubles et membranaires</u>, se fait en plusieurs étapes : - Initiation de la synthèse dans le hyaloplasme à partir de polysomes libres, apparition de <u>séquence signal</u> à l'extrémité Nt. - Complexe SS-SRP (GTP), et arrêt de la synthèse dans le hyaloplasme, orientation du complexe « ribosome-ARNm-SRP-SS » vers la membrane du REG. - Association de la grande s/u ribosomale sur le translocon et l' SRP sur son récepteur. - L'SRP se détache de la SS, et est recyclé vers le hyaloplasme, reprise de la synthèse protéique. - Translocation de la protéine à travers le translocon de façon <u>CO-TRADUCTIONNELLE</u>. 2- <u>N-glycosylation</u> : modification <u>co-traductionnelle</u>, fixation d'osés dans <u>la lumière</u> du REG par le transfert d'un <u>bloc de 14 osés</u> sur l'<u>N</u> de l'<u>Asn</u> contenu dans une séquence : <u>Asn-X-Ser (Thr)</u>. Le bloc est formé sur le <u>dolichol- p-p</u>.

2. régulation
de l'enzyme
thèse

- a/ BIP^(transloc) : assurent le repliement correct du peptide, protection des domaines hydrophobes.
- b/ PDI : Formation de ponts S-S :
- Les PDI membranaires : assurent la formation des ponts S-S de façon aléatoire entre les différentes Cys de la chaîne. (co-traductionnelle)
 - Les PDI liminales : assurent la correction des ponts établis par erreur et la formation de nouveaux ponts S-S. (post traductionnelle)
- 4- **Contrôle de qualité** : des produits de synthèse grâce aux protéines BIP, les protéines qui ne sont pas bien structurées sont dégradées dans les proteasomes cytoplasmiques. → post-traductionnelle
- 5- **Stockage du Ca^{++}** : le Ca^{++} est libéré dans cytoplasme cellulaire par les canaux Ca^{++} voltage et ligands dépendants. et récupéré dans le REG par les pompes Ca^{++} ATP asiques.

Descriptif de l'appareil de golgi et ses fonctions :

Répartition cellulaire	Toutes les cellules eucaryotes, abondant dans les cellules nerveuses, glandulaires...
Localisation cellulaire	Près du noyau et du REG.
Techniques d'étude	Microscope photonique, MET, techniques de coupes minces cytologiques, contraste positif.
	<u>Au m.ph</u> : ensemble d'écailles qui entoure le noyau. <u>Au MET</u> : un appareil de golgi = ensemble de <u>dictyosomes</u> (20 par cellule), un dictyosome = empilement de <u>sacculs incurvés</u> et stabilisés par les <u>microtubules</u> et les <u>microfilaments d'actine</u>, et entourés de vésicules.
Structure et ultrastructure	✓ Chaque dictyosome est polarisé : - <u>Sacculs Cis</u> (la face d'entrée est représentée par le réseau CGN). - <u>Sacculs Trans</u> (la face de sortie est représentée par la face TGN). - <u>Sacculs intermédiaires</u> (golgi médian). ✓ Chaque dictyosome est associé aux 03 types de vésicules : - <u>Vésicules de transition</u> : proviennent du REG et fusionnent avec le Cis golgien, recouvertes de coatomère. - <u>Vésicules de transport</u> : entre les sacculs de Golgi - recouvertes de coatomère. - <u>Vésicules de sécrétion</u> : bourgeonnent du TGN, recouvertes soit :

	➤ De coatomère : voie d'exocytose constitutive exp : les composants de la matrice extracellulaire, les protéines périphériques de la MB pl. ➤ De clathrine : voie d'exocytose régulée (grains de sécrétion, de diamètre = 200 - 400 nm et contenu dense) exp : l'insuline, les hormones. ➤ De caveoline : voie de renouvellement des microdomaines membranaires.
Technique d'isolement	Homogénat cellulaire $\xrightarrow{3 \text{ UCD et 1 UGD}}$ microsomes lisses.
Composition biochimique	1- La membrane des saccules : Au MET : tristratifiée, asymétrique et d'épaisseur varie entre 60Å et 75Å <u>Composition biochimique</u> : 30-40% de lipides, taux d'AG insaturés et de CL intermédiaire entre celui de la Mb pl et celui de la Mb du REG. 60-70% de protéines, exp : la sulfotransférase, récepteur du mannose 6P, la O-glycosyl transférase, phosphatase, perméases d'entrée, <i>Un % faible de glucides, les chaînes sont orientées vers la lumière des saccules</i> 2- Composition de la lumière : Ca⁺⁺, produits de synthèse, des enzymes protéases...
Rôles :	1- Modifications post traductionnelles : a/ <u>O-glycosylation</u> : dans le golgi <u>médian et trans</u>, addition <u>séquentielle d'oses</u> par des enzymes <u>O-glycosyl transférases</u> sur l'<u>oxygène</u> d'une <u>Thr ou Ser</u> de la protéine, le 1^{er} ose de la chaîne est le <u>Galactose</u>. b/ <u>Sulfatation</u> : <u>saccules trans</u>, fixation d'un S donné par le <u>PAPS</u> sur la <u>Tyr ou sur un ose</u> de la glycoprotéine. Catalysée par la <u>sulfotransférase</u>. c/ <u>Modification de la chaîne d'oses</u> des protéines N-glycosylées : fixation et élimination d'oses. <i>O-glycosylation</i> 2- <u>Tri, adressage et orientation des protéines synthétisées</u> exp : phosphorylation des glycoprotéines solubles (hydrolases acides), vers les endosomes, les lysosomes et les phagosomes, dans le Cis golgien grâce à 02 enzymes : { Glc Nac P transférase Glc Nac P glucosidase Le tri se fait grâce à des récepteurs spécifiques pour le motif Mannose 6P dans les saccules TGN. <u>Remarque</u> : le tri des protéines synthétisées se fait grâce à des séquences d'adressage reconnues par des récepteurs spécifiques. 3- <u>Maturation des protéines synthétisées</u> par clivage protéolytique qui transforme une protéine (précurseur) de PM élève et non fonctionnelle en une protéine fonctionnelle, à lieu dans les saccules <u>trans et/ou dans les grains de sécrétion</u>.

- trans
- grain de sécrétion
- trans + grain de sécrétion

Descriptif et fonctions des lysosomes

Répartition cellulaire :	Toutes les cellules eucaryotes (les globules rouges sont dépourvus de lysosomes).
Localisation cellulaire :	Dans le hyaloplasme.
Technique d'étude :	MET, techniques des coupes minces cytologiques et contraste positif.
Ultrastructure :	- Vésicules de taille variable de 0,2 – 0,5 μm de diamètre, et une matrice dense aux é. - Membrane d'épaisseur varie entre 60 $\text{\AA}$ à 100$\text{\AA}$.
Technique d'isolement :	Homogénat cellulaire $\xrightarrow{2\text{UCD}+1\text{UGD}}$ lysosomes + choc osmotique $\rightarrow$ culot (fragments membranaires) + surnageant (contenu de la matrice)
Composition biochimique	> La membrane des lysosomes : Au MET : tristratifiée, asymétrique et d'épaisseur 60$\text{\AA}$ à 100 $\text{\AA}$, les chaînes glucidiques sont orientées vers la lumière. Composition biochimique : riche en protéines exp : glycoprotéines enzymatiques (phosphatase acide), glycoprotéines non enzymatiques (Lamp1, Lamp2, Lamp3), pompe H^+ - ATPasique, perméases d'entrée et des perméases de sortie. > La matrice : 60 types différents d'enzymes solubles : hydrolases acides (protéases, lipases, phosphatases, nucléases...), concentration élevée en H^+ (pH = 5), eau, ions... et les matériaux à dégrader.
Rôles :	- Digestion cellulaire, la dégradation des corps étranger. - nutrition des cellules ($\pm$), et les substances nutritives libérées repartent vers le hyaloplasme pour être réutilisés dans la cellule.

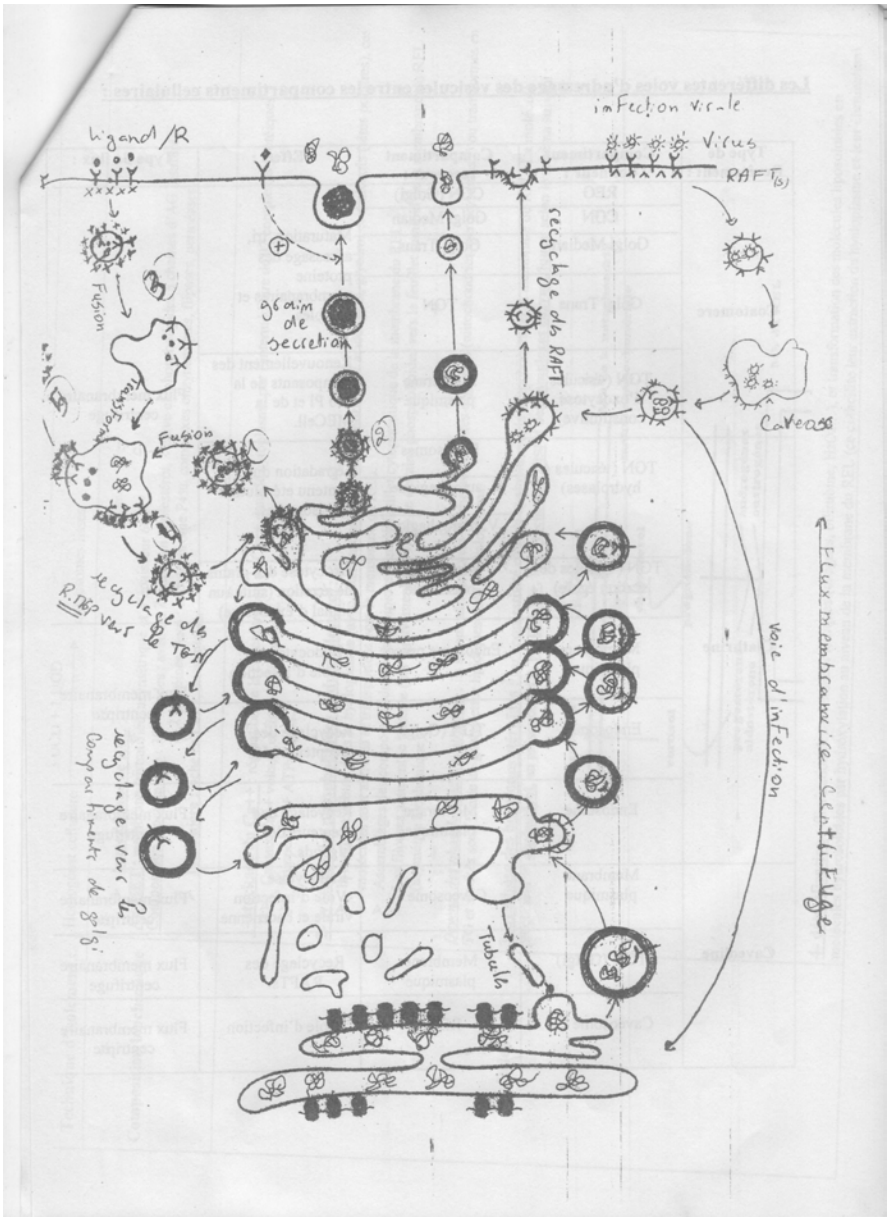
Descriptif et fonctions du REL

Répartition cellulaire :	Dans toutes les cellules eucaryotes, abondant chez les cellules qui synthétisent et sécrètent les hormones stéroïdes tel que la glande surrénale, les cellules de leydig des testicules...
Localisation cellulaire :	Près du noyau et du REG.
Technique(s) d'étude :	MET, techniques des coupes minces cytologiques et contraste positif.
Ultrastructure :	- ensemble de citernes limitées par des cytomembranes. - La face cytoplasmique de la membrane du REL est lisse (absence de ribosomes) - La face luminale est associée aux chaînes glucidiques (asymétrie structurale et biochimique)

Technique d'isolement :	Homogénat cellulaire $\xrightarrow{3 \text{ UCD} + 1 \text{ UGD}}$ microsomes lisses.
Composition biochimique	➤ <u>la membrane de REL</u> : <u>Au MET</u> : membrane tristratifiée, asymétrique et d'épaisseur 60 Å. <u>Composition biochimique</u> : 30% lipides : avec un % faible en cholestérol, % élevé en phospholipides à chaînes d'AG insaturés. 70 % protéines : exp : le cytochrome P450, complexes enzymatiques, flipases, perméases. ➤ <u>La lumière</u> : riche en Ca^{++}, en enzymes...
Rôles :	<u>1- stockage du Ca^{++}</u> : régulation de la concentration du Ca^{++} dans le cytoplasme par l'intermédiaire de 02 complexes protéiques : ➤ Canaux Ca^{++} voltage et ligands dépendants. ➤ Pompes Ca^{++} ATPasiques. <u>2- synthèse des phospholipides et du cholestérol</u> : ➤ la synthèse débute dans le hyaloplasme (avec intervention de la mitochondrie) des acides gras, glycérol et d'alcools (têtes polaires), ces molécules sont activées et transportées vers la membrane du REL. ➤ Assemblages des composants des phospholipides dans le feuillet cytoplasmique de la membrane du REL. ➤ Les flipases assurent le bascule (par mouvement flip-flop) de certains phospholipides vers le feuillet luminal de la membrane du REL (asymétrie biochimique). <u>Devenir des phospholipides synthétisés</u> : ils seront adressés vers les membranes des organites (mitochondries, peroxysomes...) ou transformés en TG et stockés sous forme de gouttelettes lipidiques dans le hyaloplasme. <u>3- synthèse des hormones stéroïdes</u> : par coopération entre le hyaloplasme, la mitochondrie et la membrane du REL. La molécule précurseur = <u>cholestérol</u>, en présence d'O_2, <u>NADH</u>, <u>H⁺</u>, le <u>Cytochrome P450</u> et des <u>complexes enzymatiques</u>, selon le schéma suivant : <u>4- détoxification</u> : élimination des substances toxiques (drogues, bilirubine, H_2O_2...), et transformation des molécules liposolubles en molécules hydrosolubles par hydroxylation au niveau de la membrane du REL (ce ci facilite leur extraction du hyaloplasme et leur élimination).

Les différentes voies d'adressage des vésicules entre les compartiments cellulaires :

Type de Revêtement :	Compartiment donneur :	Compartiment receveur :	Effets :	Type de flux :
Coatomere	REG	CGN (Golgi)	Maturation, tri, adressage des protéine membranaires et solubles	Flux membranaire centrifuge
	CGN	Golgi Median		
	Golgi Median	Golgi Trans		
	Golgi Trans	TGN		
	TGN (vésicules d'exocytose constitutive)	Membrane plasmique	Renouvellement des composants de la Mb Pl et de la MECel.	
Clathrine	TGN (vésicules à hydrolases)	Endosomes	Dégradation du contenu et évolution en lysosomes.	Flux membranaire centripète
		V. autophagique		
		V. hétérophagique		
	TGN (vésicules de sécrétion régulée)	Membrane plasmique	Exocytose des grains de sécrétion (suite à un signal d'exocytose)	
	Membrane plasmique	Endosome précoce	- Endocytose - Voie d'infection	
	Endosomes	TGN (Golgi)	Recyclage des récepteurs M6P	
	Endosome	Membrane plasmique	Recyclage des récepteurs des Ligands.	
Caveoline	Membrane plasmique	Caveosome	-Endocytose -Voie d'infection virale et bactérienne	Flux membranaire centripète
	TGN (Golgi)	Membrane plasmique	Recyclage des RAFTs.	Flux membranaire centrifuge
	Caveosome	REG	Voie d'infection	Flux membranaire centripète



Faculté de Médecine
Centre Biomédical - Dergana

Dimanche 13 Mai 2007

2^{ème} Epreuve de Moyenne Durée
Cytologie & Physiologie

Nom :

N° :

Prénom :

2^{ème} Epreuve de Moyenne Durée
Cytologie & Physiologie

Note

20

QUESTION I : (8 pts)

1) Le tableau suivant représente le trafic vésiculaire entre la membrane plasmique et certains compartiments du Système Endomembranaire. Complétez-le.

Compartiments donneurs	Contenu de la ^{Lumière} matrice des vésicules à revêtement de :		
	Clathrine	Coatomères	Cayoline
Membrane plasmique	LN h. peptidique Toxine Tétanique		Virus
Endosome	Vésicule vide de recyclage recepteurs		
REG		hydrolase lysosomale hormone peptidique composant de la matrice extra- & prot périphérique externe, enzymatique	
TGN	- hydrolase lysosomale - hormone peptidique - enzyme digestif - prot périphérique externe de la mbp	- composant de la matrice extra- & intra- - protéine périphérique externe de la mbp	Vésicule vide de recyclage recepteurs

Types cellulaires	Éléments du cytosquelette			
	Type	Protéine(s)	Localisation(s) possible(s)	Protéine(s) associée(s)
Cellule épithéliale	Microfilaments fins	* actine α & β * actine γ	* Axe d, T.V. * cortex * centre d'adhérence.	* filine-villine * α -tubuline * α -actinine, H.
		* α -tubuline	Entre la membrane plasmique et les faisceaux serrés des microvillosités. * ronds MF d'actine corticaux transportent la vésicule d'exocytose	
	* Microtubule	* Tubuline α & β	* hyaloplasme.	MAP ₂ * Kinesine * Dyname
	Tonofilaments F.I. de type α -keratine	* cytokeratines	* Macula adhésive * hémidesmosome	
	Filaments intermédiaires nucléaires	* Laminines A, B, C	* Centre lam. nucléaire interne de moyen d. (épi.)	
Cellule musculaire striée	* α -Actine * Myofibrilles	* Actine α & β	Disque clair du sarcomère (I)	* Troponine * Tropomyosine * α -actinine
	Myofibrilles épais	* α -tubuline	Disque sombre de sarcomère (A)	
	Microtubules	* Tubuline α & β	* hyaloplasme.	
	Filaments intermédiaires	* Vimentine * Desmine * Laminines A, B, C	* hyaloplasme. * Centre lam. nucléaire interne de moyen d.	

LE SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE : FONCTIONS

Fonctions du REG

1) Translocation des protéines solubles (non liées aux membranes)

- début de traduction d'un ARNm en protéine dans le hyaloplasme et synthèse d'un peptide signal
- reconnaissance du peptide signal par SRP (signal Recognition Particule) = formation d'un complexe SRP-peptide signal et arrêt de traduction
- fixation à un récepteur spécifique présent à la surface du REG (en présence de GTP) = adressage
- fixation de la grosse s/u ribosomale au translocon et reprise de la traduction
- activation du translocon après départ d'une Bip (Binding Protein) lumenale et ouverture du canal
- allongement et engagement de la chaîne polypeptidique dans la citerne tirée par d'autres Bip lumenales
- insertion à la mb puis détachement par action de peptidases du signal (protéine soluble)
- parallèlement détachement et recyclage de SRP

Remarque :

Les protéines concernées par la translocation sont : protéines périphériques externes des cytomembranes ; composants de la matrice extracellulaire ; protéines destinées à l'excrétion comme hormones polypeptidiques, enzymes intestinales, pancréatiques *neurotransmetteurs*

2) *Reservoir de ca²⁺*

3) Elongation des protéines solubles

L'ARNm est traduit complètement par chaque ribosome ; c'est le phénomène d'élongation. Ainsi le même ARNm peut être traduit en plusieurs exemplaires.

4) N-glycosylation : concerne les protéines solubles et membranaires

- accrochage de 14 sucres au dolichol ; 2 NANA + 9 mannoses + 3 glucoses

l'ensemble des sucres → arborisation sucree

- Flip flop et bascule du dolichol

- transfert en bloc des sucres sur N de Asn-X-Ser ou Asn-X-Thr (séquence consensus de N glycosylation) grâce N glycosyl transférases

- Elagage de 4 sucres (1 glucose et 3 mannoses) grâce aux glycosidases.

La glycosylation : est co-traductionnelle / on peut avoir plusieurs chaînes glucidiques sur une même protéine en fonction de

*Asn-X-Ser
Asn-X-Thr*

5) Acquisition de la configuration définitive en trois D

Pendant la translocation les Bip assurent des repliements des protéines pour préparer leur configuration tertiaire.

Parallèlement des ponts disulfures s'établissent au hasard. Les PDI (protéines disulfures isomérases) lumenales corrigent les liaisons en catalysant les bons ponts disulfures = phénomène post traductionnel.

une protéine malconformée va être translocée vers le hyaloplasme pour être dévite par "Protéasome"

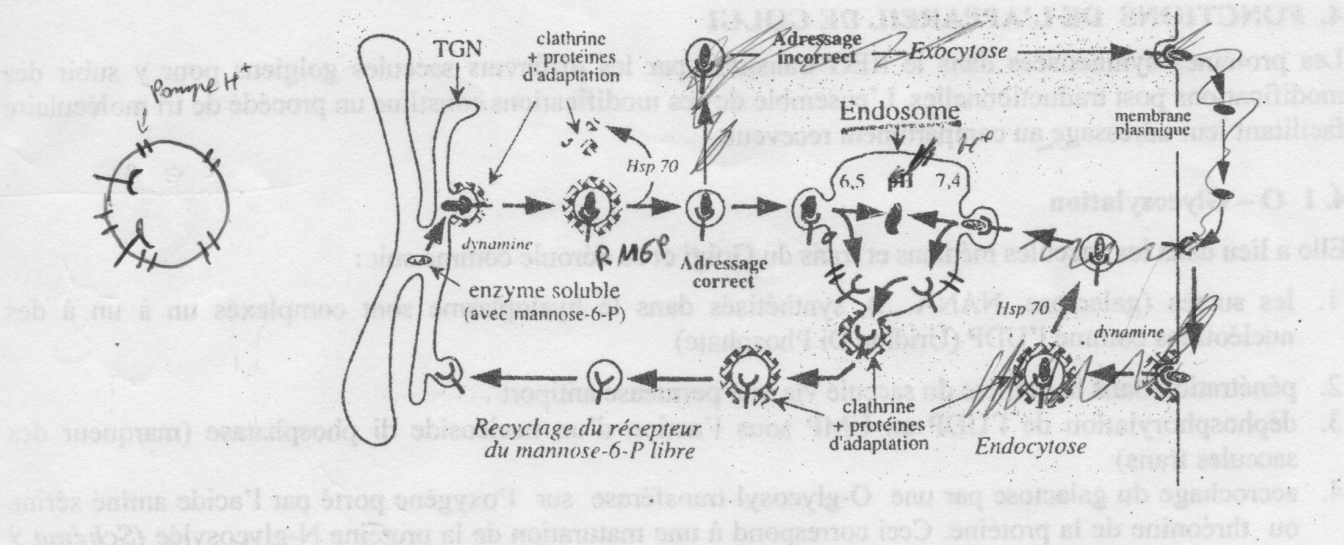


Planche IV: adressages des hydrolases par phosphorylation du mannose 6

C/ COMMUNICATION ENTRE LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS DU SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE

Le transport des macromolécules entre les différents compartiments du SEM (le RE, les saccules Golgiens, l'endosome et les vacuoles autophagiques ou vacuoles hétérophagiques des cellules phagocytaires) repose sur un flux bidirectionnel de vésicules (**Planche II**).

Celui de la voie de l'exocytose (biosynthèse – sécrétion) est nommée flux membranaire vectoriel permanent centrifuge.

Celui de l'endocytose (nutritive, de signalisation ou d'infection) est nommé flux membranaire vectoriel permanent centripète.

Quelque soit le flux emprunté, les transports entre deux compartiments nécessitent trois étapes successives:

- 1- la formation d'un bourgeon à la membrane du compartiment donneur,
- 2- la formation d'une vésicule par pincement du bourgeon. Ceci permet d'isoler une fraction luminale du compartiment donneur ainsi que les composants membranaires.
- 3- l'accostage (arrimage) de la vésicule au compartiment accepteur avec lequel elle fusionne. La fusion fait intervenir des protéines membranaires dites v- SNAREs qui reconnaissent leurs récepteurs protéiques spécifiques dits t- SNAREs localisés dans les membranes du compartiment receveur (**Schéma 11**). La vésicule déverse alors son contenu dans le compartiment accepteur et sa membrane sera intégrée à ce dernier.

D/ LES MANTEAUX OU REVETEMENTS VESICULAIRES

Les vésicules issues des différents compartiments du RE, des saccules Golgiens ou de la membrane plasmique sont recouvertes d'un manteau protéique cytosolique. Celui-ci conduit localement à la déformation mécanique des membranes vésiculaire et leur adressage aux compartiments receveurs.

Trois types de revêtements ont été étudiés chez les cellules Eucaryotes :

revêtement de clathrine, revêtement de coatomères, revêtement de cavéoline.

4. FONCTIONS DE L'APPAREIL DE GOLGI

Les protéines synthétisées dans le REG transitent par les différents saccules golgiens pour y subir des modifications post traductionnelles. L'ensemble de ces modifications constitue un procédé de tri moléculaire facilitant leur adressage au compartiment receveur.

4.1 O - Glycosylation

Elle a lieu dans les saccules médians et trans du Golgi et se déroule comme suit :

1. les sucres (galactose, NANA...), synthétisés dans le hyaloplasme sont complexés un à un à des nucléotides comme l'UDP (Uridine Di Phosphate)
2. pénétration dans la lumière du saccule via une perméase antiport
3. déphosphorylation de l'UDP en UMP sous l'action d'un nucléoside di phosphatase (marqueur des saccules trans)
4. accrochage du galactose par une O-glycosyl transférase sur l'oxygène porté par l'acide aminé sérine ou thréonine de la protéine. Ceci correspond à une maturation de la protéine N-glycosylée (Schéma 9 couleur).

Comme la N-glycosylation, la O-glycosylation concerne aussi bien les protéines solubles que les protéines transmembranaires sur leur domaine luminal.

A la différence des oligosaccharides N-liés, les oligosaccharides O-liés sont bâtis progressivement ose par ose sur la protéine

4.2 Phosphorylation

Au niveau des saccules Cis du Golgi les protéines solubles glycosylées destinées aux endosomes ou aux vacuoles autophagiques ou hétérophagiques (phagosomes), doivent subir une phosphorylation indispensable à leur maturation en enzymes digestives dites hydrolases acides.

Cette phosphorylation se produit en 2 étapes :

- une N-acétyl-glucosamine phospho-transférase (GlcNac-P-transférase) accroche un résidu N-acétyl-glucosamine-phosphatase (GlcNac-P) au carbone 6 des résidus mannose : séquence signal de phosphorylation.
 - une deuxième enzyme, la N-acétyl-glucosamine phospho-glucosidase libère le GlcNac.
- Par la suite les enzymes porteurs de mannose-6-Phosphate sont transportés jusqu'au Golgi Trans où ils sont reconnus par une glycoprotéine transmembranaire: le récepteur du mannose-6-P (M6P).
- les enzymes lysosomales fixées à leurs récepteurs bourgeonnent du TGN sont adressées au compartiment endosomal ou aux vacuoles digestives (Planche IV).

4.3 Sulfatation

Cette réaction fait appel à des sulfo-transférases et se produit dans les saccules trans.

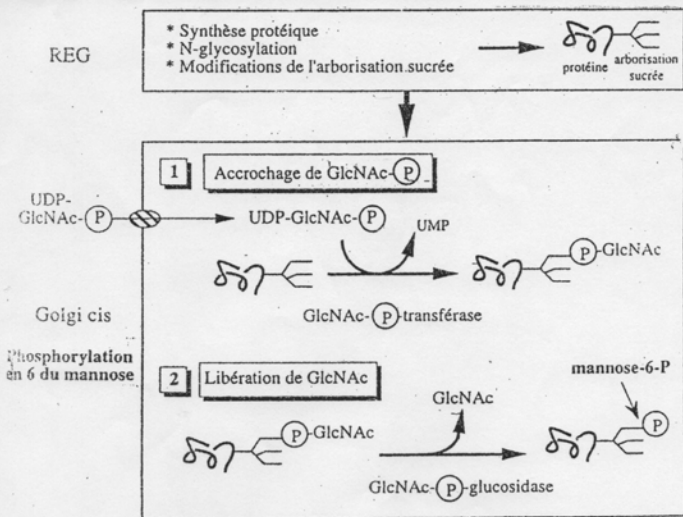
Le donneur de sulfate, le phospho-adenosine-phospho-sulfate (PAPS), est synthétisé dans le hyaloplasme et pénètre dans la lumière des saccules golgiens par une perméase.

Le radical sulfaté, est par la suite transféré aux sucres ou à certains acides aminés tel la tyrosine.

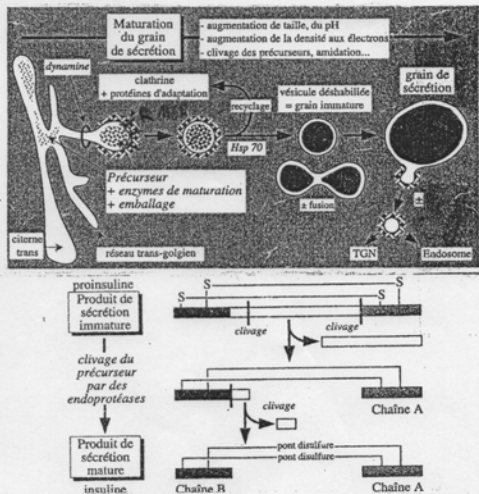
La sulfatation concerne des composants destinés à la matrice extracellulaire comme les glycoprotéines les protéoglycannes et les glycosaminoglycannes.

4.4 Clivage protéolytique

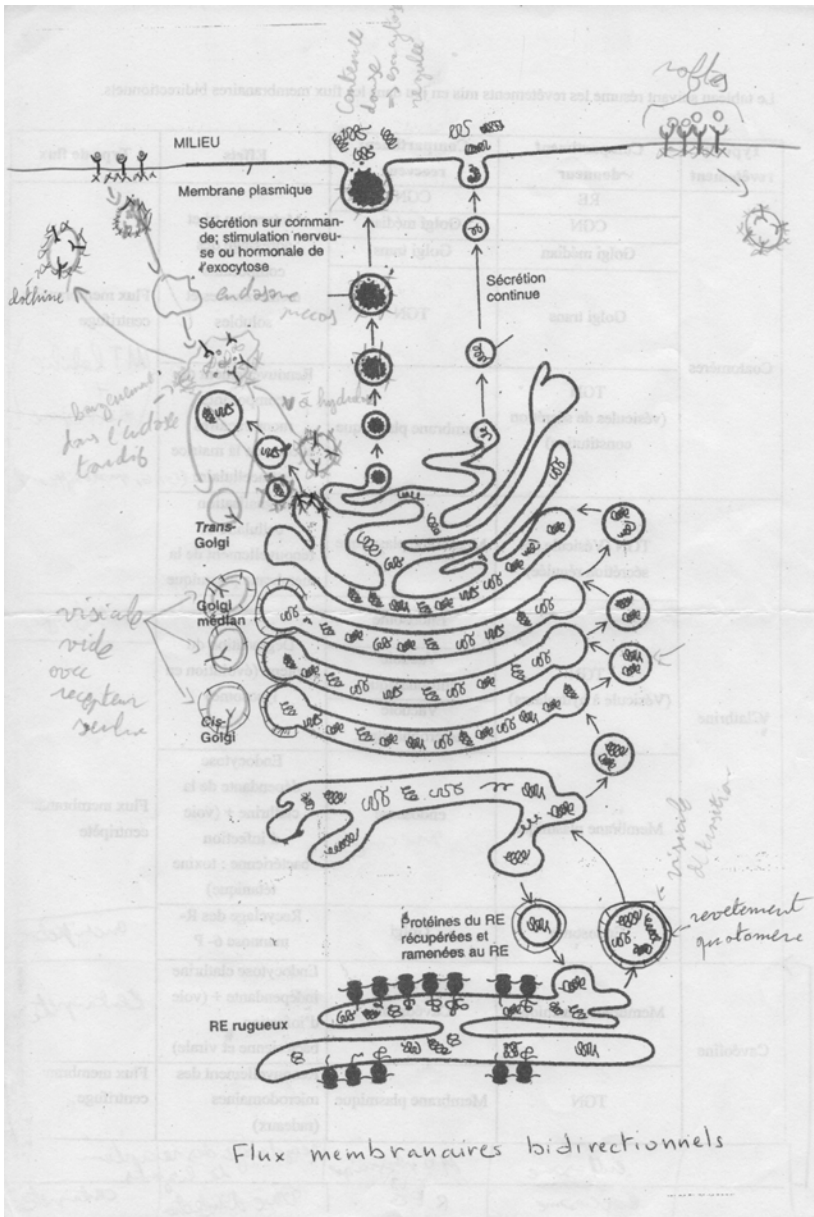
Ce processus est nécessaire à l'activation de nombreuses hormones polypeptidiques et la quasi totalité des neuropeptides. En effet ces molécules synthétisées sous forme de longues chaînes peptidiques sont dépourvues d'activité biologique. Par l'action des peptidases, ces molécules deviennent biologiquement actives. Ex : Dans le pancréas endocrine la maturation de la pro insuline en insuline est initiée dans le trans Golgi et se poursuit dans les grains de sécrétion (Schéma 10).



Phosphorylation des Hydrolases acides

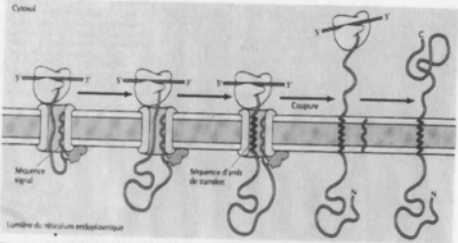
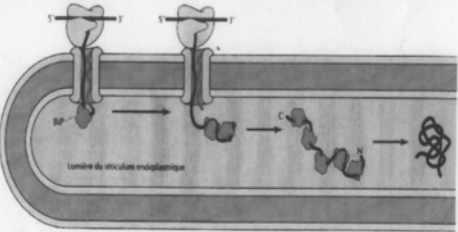
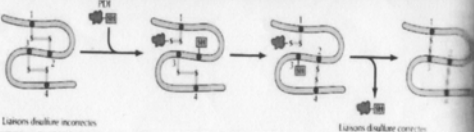


Maturation des produits de sécrétion par clivage protéolytique.



Le tableau suivant résume les revêtements mis en jeu dans les flux membranaires bidirectionnels.

Type de revêtement	Compartiment donneur	Compartiment receveur	Effets	Type de flux
Coatomères	RE	CGN	Maturation tri et adressage des composants membranaires et solubles	Flux membranaire centrifuge <i>(MT labile + kérogène)</i> <i>(C, G, m, k, p, a, n, d)</i>
	CGN	Golgi médian		
	Golgi médian	Golgi trans		
	Golgi trans	TGN	Renouvellement des composants membranaires et ceux de la matrice extracellulaire	
	TGN (vésicules de sécrétion constitutive)	Membrane plasmique		
	TGN (Vésicule de sécrétion régulée)	Membrane plasmique	Signalisation cellulaire et renouvellement de la membrane plasmique	
Clathrine	TGN (Vésicule à hydrolases)	Endosome	Dégradation du contenu (évolution en lysosome)	Flux membranaire centripète <i>centrifuge</i>
		Vacuole autophagique		
		Vacuole hétérophagique		
	Membrane plasmique	endosome <i>recoll</i>	Endocytose dépendante de la clathrine + (voie d'infection bactérienne : toxine tétanique)	
	Endosome	Golgi	Recyclage des R-mannose 6- P	<i>anchipète</i>
Cavéoline	Membrane plasmique	Cavéosome	Endocytose clathrine indépendante + (voie d'infection bactérienne et virale)	Flux membranaire centripète <i>centrifuge</i>
	TGN	Membrane plasmique	Renouvellement des microdomaines (radeaux)	
	endosome	Mitochondrie	recyclage des récepteurs de ligands	
	Endosome	REG	voie d'infection	<i>centripète</i>

	Mécanisme d'insertion d'une protéine membranaire
	Le repliement de la protéine par les Bip
	Les PDI contrôlent le bon repliement